Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik Rostock
Direktor: Professor Dr. W. v. Gaza

Versuche über den Stoffwechsel des lymphatischen Gewebes

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Heinrich Groneberg

Druck von Carl Hinstorffs Hofbuchdruckerei / Rostock
1934

Referent: Prof. Dr. W. v. Gaza.

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552717_0144

Die Versuche über den Stoffwechsel des lymphatischen Gewebes gehören in die Reihe der Untersuchungen v. Gazas über den Gewebsstoffwechsel bei der Wundheilung. Die histologische Vielfältigkeit des Wundheilungsprozesses läßt eine eindeutige Beurteilung dieses Vorganges zunächst nicht zu. Es müssen deshalb die verschiedenen Gewebselemente, die am Wundheilungsvorgang beteiligt sind, in ihrem eigenen Stoffwechsel untersucht werden. Von diesen Gewebselementen wurden die Fibroblasten bereits auf ihren Stoffwechsel untersucht, und zwar in ihrem Zellverband als Sehnenregenerat, in dem sie sich in der für die Untersuchung wohl geeignetsten Form und Menge vorfinden. Über die Untersuchungsergebnisse haben von Gaza und Gerlach berichtet.

Es interessiert in diesem Zusammenhang nun auch der Stoffwechsel der Lymphozyten. Die Lymphknoten bilden hier wegen ihres nahezu einheitlichen Aufbaus wohl das geeignetste Untersuchungsobjekt. Neben der Feststellung des quantitativen Stoffwechsels wurde besonderer Wert auf die des qualitativen Stoffwechsels gelegt, die es ermöglicht, das lymphatische Gewebe seinem Charakter nach in die Reihe der Gewebsarten einzuordnen. Bekanntlich zeigt das lymphatische Gewebe hinsichtlich seines Wachstums und der Lebensdauer seiner Zellen Eigentümlichkeiten, die lebhaft an Tumorwachstum erinnern. Mit den Tumoren gemeinsam hat es ebenfalls die leichte Ansprechbarkeit auf Röntgenbestrahlung im Gegensatz z. B. zu den sich nicht mehr teilenden, „ruhenden" Ganglienzellen.

Wachstumsarten als Untersuchungsobjekt sind:

1. Formbildend wachsendes, die Form respektierendes Gewebe (embryonales Gewebe).
2. Stationäres, normales Gewebe.
3. Formende Grenzen überschreitendes Gewebe (Tumor).
4. Zwischen den beiden Extremen, dem embryonalen und dem tumorhaften Wachstum, bewegen sich die Vor-

gänge bei der Regeneration, Wundheilung und Entzündung.

Warburg fand, daß wachsende Zellen die Eigenschaft haben, unter anaeroben Bedingungen ihren Energiebedarf aus dem Gärungsstoffwechsel, der Glykolyse (Spaltung von Traubenzucker zu Milchsäure) zu ziehen. Auch das nur scheinbar ruhende, stationäre Gewebe besitzt diese Fähigkeit. Weiterhin zeigte sich, daß diese Zellen unter aeroben Bedingungen den Gärungsstoffwechsel nicht ganz aufgeben, sondern je nach Art und Stärke ihres Wachstums einen überwiegenden Oxydations- oder einen vorwiegenden Spaltungsstoffwechsel haben. Eine Ausnahme macht das embryonale Gewebe, das unter aeroben Bedingungen einen reinen Oxydations-Stoffwechsel zeigt. Seine Atmung reicht aus, die Glykolyse zu unterdrücken oder besser, sie verhindert die Milchsäure, bei maximalster Wirkung der Pasteurschen Reaktion in der Stoffwechselbilanz zu erscheinen.

Pasteursche Reaktion: 1 Molekül veratmeten Sauerstoffs kann bis zu 2 Molekülen Milchsäure am Erscheinen in der Stoffwechselbilanz hindern.

Die verschiedenen Wachstumsformen zeigen nun nach Warburgs Untersuchungen hinsichtlich ihres Stoffwechsels folgende Eigentümlichkeiten:

1. Embryonales Wachstum: Embryonale Zellen haben eine hohe anaerobe Glykolyse, die unter aeroben Bedingungen aber einem reinen Oxydationsstoffwechsel weicht.
2. Stationäres Gewebe: Das nur scheinbar ruhende stationäre Gewebe besitzt ebenfalls, wenn auch viel weniger intensiv als regelrecht wachsendes Gewebe, einen anaeroben Spaltungsstoffwechsel. Auch bei Sauerstoffzufuhr verschwindet die Glykolyse im Gegensatz zum Verhalten des embryonalen Gewebes nicht ganz.
3. Tumorhaftes Wachstum: Tumorzellen zeigen wieder, wie embryonale Zellen eine hohe anaerobe Glykolyse. Aber auch unter aeroben Bedingungen ist der Stoffwechsel vorwiegend ein Spaltungsstoffwechsel. Das Verhältnis $\frac{\text{aerobe Glykolyse}}{\text{Atmung}}$ (Warburg-Quotient) ist bei gutartigen Tumoren gleich 1; bei

bösartigen Tumoren verschiebt sich das Verhältnis weitgehend zugunsten der aeroben Glykolyse, die durchschnittlich dreimal so groß wie die Atmung ist. Die Atmung der Tumoren reicht also bei weitem nicht aus, um die Milchsäure, das Endprodukt des Spaltungsstoffwechsels am Erscheinen hindern zu können.

4. Die gesondert zu nennenden Vorgänge, soweit sie den Energiestoffwechsel betreffen, bei der Regeneration, Wundheilung und Entzündung zeigen ihre Sonderstellung als Wachstumsvorgänge auch in einem eigentümlichen Stoffwechsel (v. Gaza, Gissel, Gerlach und Neuhaus). Neuhaus bezeichnet diese Wachstumsvorgänge als ungeordnet, aber nicht autonom. Für Granulationsgewebe fand er folgende Werte: beim Kieselgurgranulom des Meerschweinchens betrug das Verhältnis von aerober Glykolyse zur Atmung durchschnittlich 0,3. Beim Granulom der Ratte aber betrug dieses Verhältnis 2,9. Das Rattengranulom hat also eine annähernd so hohe aerobe Glykolyse, wie man sie bei bösartigen Tumoren findet. Tuberkulöses Granulationsgewebe zeigte einen Warburg-Quotienten von ungefähr 0,9 (wie bei gutartigen Tumoren). Der Warburg-Quotient des Callusgewebes bei Kaninchen hatte einen Wert von 1,2. Beim Hundecallusgewebe betrug dieses Verhältnis nur 0,6. Es finden sich also auch Unterschiede, die wohl in der Art und Rasse der Tiere begründet sind.

Neuhaus kommt auf Grund der Ergebnisse seiner Untersuchungen über den Stoffwechsel des Granulationsgewebes und in Regeneraten zu dem Schluß, daß der Übergang vom ungeordneten, nicht autonomen Wachstum zum ungeordneten autonomen Wachstum keine grundsätzliche Änderung in der Stoffwechselqualität bedingt, daß vielmehr der Unterschied gemäß dem intensiveren Wachstum der Tumoren ein rein quantitativer ist. Der hohe Gärungsstoffwechsel ist also nicht spezifisch für Tumoren. Rückschlüsse vom Stoffwechselmodus allein auf den Wachstumscharakter eines Gewebes zu tun, ist also nicht angängig; denn es fehlt den Beziehungswerten von Form und Funktion die wechselseitige Bedingtheit. Ob man berechtigt ist, wegen des tumorhaften Stoffwechsels des Rattengranuloms von einer Tumorbereit-

schaft oder Tumordisposition der Ratten zu sprechen, kann noch nicht entschieden werden. Immerhin regt dieses Untersuchungsergebnis von Neuhaus dazu an, in dieser Richtung weiter zu forschen.

Die Wirkung der Atmung auf die Gärung in gärenden Zellen besitzt einen Grenzwert. Maximal verhindert ein Molekül Sauerstoff zwei Moleküle Milchsäure am Erscheinen in der Stoffwechselbilanz. Es reicht also nur beim embryonalen Gewebe die Atmung aus, die Milchsäure zum Verschwinden zu bringen.

Um von den Zufallswerten der aeroben Glykolyse, wie sie die experimentellen Bedigungen liefern, loszukommen, führte Warburg einen neuen Wert U ein, der sich auf das fixe Moment der maximal wirkenden Pasteurschen Reaktion stützt. Nach diesem Wert U nahm er nunmehr die Klassifizierung der Gewebe vor. U ist der Gärungsüberschuß der bei maximalster Wirkung der Pasteurschen Reaktion übrigbleibt. U ist also gleich anaerobe Glykolyse minus zweimal Atmung. U ist O, wenn die anaerobe Gärung gerade gleich der doppelten Atmung ist. Nach dem Werte U kann man nun folgende Klassifizierung der Wachstumsvorgänge aufstellen:

Embryonales Wachstum:	$U = O$
Tumoren:	$U > O$
Granulationsgewebe:	$U < O$
Regenerierendes Gewebe:	$U < O$

Warburg fand für Blutzellen einen positiven U-Wert.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, das lymphatische Gewebe auf seinen Stoffwechselmodus zu untersuchen. Seine Stellung im physiologischen und pathophysiologischen Geschehen im Organismus verlangt ständige und allerhöchste Reaktionsbereitschaft und Wachstumstätigkeit. Nach dem, was oben über die Stoffwechseleigenart wachsenden Gewebes festgelegt worden ist, muß sich diese Tätigkeit in einem hohen Gärungsstoffwechsel zeigen.

Material und Methodik.

Untersucht wurden erstens menschliche Lymphdrüsen, wie sie bei Operationen gefunden wurden. Sie wurden gleich nach der Lösung aus dem Gewebsverbande stoffwechsel-

technich verarbeitet, um weitmöglichst jede Ernährungsstörung mit ihren Folgen auf den Stoffwechsel zu vermeiden. Es handelt sich größtenteils um entzündlich veränderte Drüsen, Tuberkulose, einen Fall von Hodgkinschem Granulom und Lympho-Neoplasmen.

Um das jeweilige Entzündungsstadium der Lymphdrüsen in seiner Stoffwechselart erfassen und den ganzen entzündlichen Wachstumsprozeß in seiner Entwicklung kurvenmäßig darstellen zu können, mußte das Tierexperiment zu Hilfe gezogen werden, da die Operationsfunde beim Menschen uns Produkte zumeist unbekannter Größen, wie Zeitdauer und Stärke der Reizeinwirkung, liefern.

Versuchstier war das Kaninchen. Die Stärke der Reizeinwirkung war festgelegt durch eine bestimmte Menge eines bestimmten Reizmittels; und zwar wurde einer Reihe gleichaltriger Kaninchen in den rechten Unterschenkel einmalig je 2 ccm Benzol-Olivenöl $\overline{aa}$ injiziert. In den linken Unterschenkel erhielten die gleichen Tiere an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 1 ccm Staphylokokkenvaccine (Ehrich). Die Vaccine wurde nach Ehrichs Angabe so gewonnen, daß etwa 20 stündige Staphylokokken-Bouillonkultur durch zweistündiges Erhitzen auf 60° sterilisiert, die Flüssigkeit abzentrifugiert und das Sediment mit physiologischer Kochsalzlösung wieder so weit verdünnt wurde, daß 1 ccm Vaccine 40 ccm Bouillonkultur entsprachen. Schon am 3. Tage nach der Reizsetzung war eine deutliche Schwellung beider Poplitеallymphknoten bei sämtlichen Tieren palpatorisch nachweisbar.

Wir sind uns sehr wohl bewußt, daß diese Versuchsbedingungen keineswegs als ideal zu bezeichnen sind, da die Reaktionsbereitschaft nicht nur bei verschiedenen Arten sondern auch individuell außerordentlich verschieden ist. Diese individuelle Spezifität in der Reaktionsstärke zeigte sich bei unseren Tieren schon makroskopisch in der verschiedenen Größe der Poplitealdrüsen nach gleicher Zeit. Neuhaus wies schon auf die Verschiedenheit des Gewebsstoffwechsels bei den Individuen gleicher Tierart unter gleichen Bedingungen hin. Diese Fehlerquellen lassen sich nur vermeiden, wenn man sämtliche Entzündungsstadien an Drüsen des gleichen Tieres untersuchen könnte. Das ist technisch aber nicht möglich. Es sei jetzt schon darauf hingewiesen, daß sich der

Ablauf der Entzündungsreaktion der Lymphdrüsen als Stoffwechselgröße und -art nicht in so reiner sinngemäßer Kurvenform darstellen ließ, wie wir es von den Stoffwechselvorgängen bei der Regeneration und Transplantation kennen (v. Gaza, Gissel, Gerlach). Diese Regellosigkeit mag ihre Gründe einmal in der oben angeführten individuellen Stoffwechselspezifität haben, dann aber müssen wir in ihr doch eine Eigenart des lymphatischen Gewebes sehen, von der noch zu sprechen sein wird.

Der Zeitpunkt der Reizsetzung war also bei allen Tieren gleich; es variierte dementsprechend der Zeitpunkt der Materialentnahme. Es wurden so die Reaktionsstadien in ihrer Stoffwechselgröße vom 3. bis zum 27. Tage nach der Reizsetzung untersucht. Die Stoffwechselversuchsanordnung war stets so weit vorbereitet, daß das Material gleich nach der Entnahme verarbeitet werden konnte. Diese Maßnahme ist zur weitmöglichsten Ausschaltung der Fehlerquellen unbedingt notwendig, da der Gewebsstoffwechsel insbesondere die Atmung, durch Ernährungsstörungen, Temperaturänderungen und osmotische Druckänderungen infolge Gewebswasserentzuges stark geschädigt wird. Während der Zeit, die trotz aller Beschleunigung bis zur endgültigen Ingangsetzung des Stoffwechselversuches verstreicht, liegen die Gewebsschnitte, deren Atemgröße bestimmt werden soll, in körperwarmer, sauerstoffgesättigter Ringerlösung; während die zur Messung der Glykolyse bestimmten Gewebsschnitte in zuckerhaltiger Ringerlösung, die je nachdem, ob die aerobe oder anaerobe Glykolyse zu messen ist, mit einem Sauerstoff-Kohlensäuregemisch bzw. Stickstoff-Kohlensäuregemisch gesättigt ist, aufbewahrt werden. Diese Gasgemische bestehen nach Warburgs Angabe aus 95 Vol.% Sauerstoff + 5 Vol.% Kohlensäure bzw. 95 Vol.% Stickstoff + 5 Vol.% Kohlensäure. Untersucht wurde der Gewebsstoffwechsel mit der Warburgschen Apparatur.

Messung der Atemgröße.

In einem Gefäß, das durch die Flüssigkeitssäule eines Barcroftmanometers abgeschlossen und mit reinem Sauerstoff gefüllt ist, befindet sich ein möglichst dünner Schnitt des zu untersuchenden Gewebes in einer ihn eben bedeckenden Schicht körperwarmer, mit Sauerstoff gesättigter Ringerlösung

schwimmend. Ein mit dem Gasraum des Gefäßes in Verbindung stehender Einsatz ist mit Kalilauge beschickt, die die Aufgabe hat, die bei der Atmung entstehende Kohlensäure zu absorbieren. Zur Konstanthaltung der optimalen Temperatur taucht das ganze Gefäß in ein Wasserbad, dessen Wärmegrad sich automatisch auf der gewünschten Höhe hält. Um das Absorptionsgleichgewicht zwischen Gas- und Ringerlösung, d. h. die Sättigung der Ringerlösung mit dem Gas zu erhalten — was eine wichtige Vorbedingung fehlerfreien Ablesens des Resultates ist —, wird durch eine Schüttelvorrichtung das Manometer-Gefäßsystem in Bewegung gehalten. Die während des Versuches am Manometer abzulesende Druckänderung ist Ausdruck des Sauerstoffverbrauches bestimmten Gewebsgewichtes in bestimmter Zeit und ergibt durch formelmäßige Umrechnung die Menge des verbrauchten Sauerstoffs. Die Größe des Gefäßvolumens, des Gas- und Flüssigkeitsvolumens (Ringerlösung), des Gasabsorptionskoeffizienten und der Temperatur sind bekannt und ergeben zusammen den festen Wert der sogenannten Gefäßkonstanten, aus der sich durch Multiplikation mit der Größe der Druckänderung die Menge des verbrauchten Sauerstoffs errechnen läßt. Die abzulesende Druckänderung ist also eindeutig Ausdruck des Sauerstoffverbrauches, da die Faktoren, durch die ebenfalls eine Druckänderung bedingt sein könnte, wie Temperaturänderungen, Entstehung von Kohlensäure durch die Gewebsatmung und Störungen im Absorptionsgleichgewicht zwischen Gas und Ringerlösung, durch die Versuchsanordnung gefesselt sind. Die Resultate wurden umgerechnet auf den Sauerstoffverbrauch von 100 mg Gewebsfrischgewicht in einer Stunde. Die Temperatur des Wasserbades betrug 37,5 °, wie sie das Optimum für den Stoffwechsel menschlichen Gewebes darstellt. Sie wurde aus äußeren Gründen auch für die Untersuchung der Kaninchen-Lymphdrüsen beibehalten, obwohl die optimale Temperatur für den tierischen Gewebsstoffwechsel je nach Tierart an anderer Stelle liegt.

Messung der Glykolyse.

Glykolyse ist die Spaltung von Traubenzucker in Milchsäure und ist als Spaltungsprozeß ein anoxybiotischer Vorgang. Zu unterscheiden ist, wie in der Einleitung bereits aus-

führlich auseinandergesetzt ist, zwischen der Glykolyse in Gegenwart von Sauerstoff (aerobe Glykolyse) und der Glykolyse unter Sauerstoffabschluß (anaerobe Glykolyse). Die Versuchsanordnung zur Messung der Glykolyse ist im Prinzip die gleiche wie die zur Messung der Atmungsgröße. Die entstehende Milchsäure wird indirekt gemessen durch die Kohlensäure, die sie aus dem Bikarbonat der Ringerlösung austreibt. Zweckentsprechend ist deshalb die Ringerlösung, wie sie bei der Glykolysemessung verwendet wird, traubenzuckerhaltig und besitzt einen höheren Gehalt an Bikarbonat als die bei der Atmungsmessung gebrauchte. Die Gefäßeinsätze werden nicht mit Kalilauge beschickt. Zur Bestimmung der anaeroben Glykolyse wird das Gefäß mit einem Stickstoff-Kohlensäuregemisch (95 Vol.% Stickstoff + 5 Vol.% Kohlensäure) gefüllt. Die Kohlensäurebeigabe dient zur Sättigung der Ringerlösung und somit der Gewährleistung für die Erhaltung des Absorptionsgleichgewichtes und der Eindeutigkeit der auftretenden Druckänderung durch die entstehende Kohlensäure.

Bei der aeroben Glykolyse entsteht Kohlensäure zweierlei Ursprungs; erstens die Atmungskohlensäure und zweitens die durch die Milchsäure aus dem Bikarbonat ausgetriebene Kohlensäure. Die Atmungs-Kohlensäure kann aber unter der Annahme, daß der respiratorische Quotient gleich 1 ist, verbrauchter Sauerstoff und entstehende Kohlensäure sich also aufheben, vernachlässigt werden. Die zur Messung kommende Kohlensäure ist also als nur aus der Glykolyse entstanden zu betrachten.

Zur Berechnung des Gaswechsels.

Es besteht die Aufgabe, bei konstant gehaltenen Gefäßvolumen und gleichbleibender Temperatur aus der auftretenden Druckänderung die Menge des entstandenen oder verbrauchten Gases zu berechnen.

Zu Beginn des Versuches steht die in dem Gasraum des Gefäßes vorhandene Gasmenge unter dem Anfangsdruck P bei der absoluten Versuchstemperatur T. Bei normalem Druck P_0 (1 Atmosphäre = 10 000 mm der in dem Barcroftmanometer verwendeten Sperrflüssigkeit) ist diese Gasmenge:

$$(1) \qquad V_G \cdot \frac{P \cdot 273}{P_0 \cdot T}$$

Nimmt der Anfangsdruck P nun durch Entstehen eines Gases um h zu, dann beträgt die in dem gleichbleibenden Gasraum vorhandene Gasmenge:

$$(2) \qquad V_G \cdot \frac{(P + h) \cdot 273}{P_O \cdot T}$$

Durch Subtraktion des Wertes 1 vom Werte 2 erhält man die der Druckzunahme entsprechende Vermehrung des Gases:

$$(3) \qquad V_G \cdot \frac{h \cdot 273}{P_O \cdot T}$$

Mit steigendem Druck nimmt auch die in der Ringerlösung absorbierte Gasmenge zu. Wenn α der Absorptionskoeffizient des betreffenden Gases ist, so nimmt die in der Ringerlösung absorbierte Gasmenge pro mm Druchsteigerung und pro cmm Ringerlösung um

$$\frac{\alpha}{P_O}$$

zu.

Für Vf cmm Ringerlösung und h mm Druckänderung demnach um

$$(4) \qquad \frac{\alpha \cdot V_f \cdot h}{P_O}$$

Die Gesamtmenge X des entstandenen Gases ergibt sich nun aus der Summation von 3 und 4.

$$x = h \left[\frac{V_G \cdot \frac{273}{T} + V_f \cdot \alpha}{P_O} \right]$$

Der in Klammern stehende Ausdruck ist die sogenannte Gefäßkonstante, weil er für jedes Gefäß einen ihm eigenen festen Wert besitzt. Wenn das Volumen des Gefäßes bekannt ist, ergibt ihre weitere Berechnung keinerlei Schwierigkeiten. Aus der Formel ergibt sich weiter, daß jedes Gefäß zwei Gefäßkonstanten besitzt, deren Unterschied durch die Verschiedenheit des Wertes α bedingt ist. Der Absorptionskoeffizient α für Sauerstoff in Ringerlösung beträgt bei der Versuchstemperatur (37,5 °) 0,024; für Kohlensäure unter gleichen Bedingungen 0,54.

Aus reinen Bequemlichkeitsgründen bei der Berechnung wird als Manometersperrflüssigkeit die sogenannte Brodiesche Lösung verwendet. Das ist eine Lösung von 23 g Natriumchlorid und 5 g Natriumcholeinicum (Merck) in 500 ccm Wasser, der zur Fernhaltung von Bakterien noch einige Tropfen einer konzentrierten alkoholischen Thymollösung hinzugefügt werden. Eine Säule von 10 000 mm dieser Brodieschen Lösung entspricht genau dem Normaldruck einer Atmosphäre.

Die endgültigen in den Tabellen angeführten Stoffwechselwerte beziehen sich auf den Sauerstoffverbrauch bzw. die Milchsäurebildung (ausgedrückt durch die aus dem Bikarbonat der Ringerlösung durch die Milchsäure freiwerdende Kohlensäure) von 100 mg Frischgewebe in einer Stunde:

$$Q_{O_2} = \frac{\text{Kubikmm verbrauchter Sauerstoff}}{\text{Milligramm Gewebe . Stunden}} \cdot 100$$

$$Q_M = \frac{\text{Kubikmm entstandene Kohlensäure}}{\text{Milligramm Gewebe . Stunden}} \cdot 100$$

Tabelle 1: Menschliche Lymphdrüsen.

Präparat	Q_{O_2}	$\frac{N2}{Q_{CO2}}$	$\frac{O_2}{Q_{CO_2}}$	U	aerobe Glykolyse / Atmung
G 50	— 75,6	224,0	96,2	+ 72,8	1,3
G 57	—	222,9	161,2	—	—
G 56	— 37,8	149,7	138,6	+ 74,1	3,6
G 51	— 61,6	235,5	—	+ 112,3	—
G 66	— 39,0	298,3	210,0	+ 220,3	5,6
G 67	— 21,4	—	220.5	—	10,7
G 86	— 23,9	226,0	145,6	+ 178,2	6,0
G 73	— 21,4	192,5	52,0	+ 149,7	2,4
G 49	— 52,9	169,5	53,7	+ 63,7	1,0
G 90	— 31,5	110,0	—	+ 47,0	—
G 69	— 5,0	75,3	71,5	—	—
G 24	— 10,0	117,8	—	+ 97,8	—
G 6	— 131,8	224,9	—	— 38,7	—
G 15	— 76,2	122,8	—	— 29,2	—
G 35	— 36,1	23,3	—	— 48,9	—
G 42	— 91,7	104,9	—	— 78,5	—
G 68	—	56,3	63,0	—	—

Histologische Befunde:

G. 50.

Reichlich tuberkulöses Granulationsgewebe mit Tuberkeln und Riesenzellen. Geringe Reste von Lymphknotengewebe.

G. 57.

Das lymphatische Gewebe ist weitgehend von tuberkulösem Granulationsgewebe durchsetzt.

G. 56.

Die mikroskopische Untersuchung des Lymphknotens ergibt, daß es sich um eine weitgehend narbig veränderte Lymphdrüse handelt, in der sich ein mit miliaren Nekrosen durchsetztes Granulationsgewebe feststellen läßt. Das Granulationsgewebe besteht zum größten Teil aus Fibroblasten, Lymphozyten, vielen Eosinophilen und mehrkernigen Riesenzellen vom Sternbergschen Typus (Lymphogranulom).

G. 51.

Solide wachsendes Carzinom, stellenweise zu angedeutet alveolärem Bau differenziert. Das lymphatische Gewebe ist fast vollkommen verdrängt. Blutungen unter der Kapsel. Die Kapsel selbst ist schwielig verdickt und enthält vermehrt junge Bindegewebszellen.

G. 67.

Lymphadenitis mit starker Wucherung des interstitiellen Gewebes, reichlich junge Bindegewebszellen. Lymphfollikel sind vollkommen verschwunden.

G. 86.

Lymphknoten stark entzündlich hyperplastisch.

G. 15.

Das Bild einer acuten Lymphadenitis, Sinuskatarrh.

G. 68.

Der ganze Knoten ist gleichmäßig durchsetzt von dicht gedrängten lymphozytären Zellen. Der normale Drüsenaufbau ist vollkommen verwischt. Auch das extrakapsuläre Fettgewebe ist weitgehend mit lymphozytären Zellmassen angefüllt (lymphatische Leukämie).

Die übrigen Präparate zeigen in nahezu übereinstimmendem Maße chronisch entzündliche Veränderungen.

Tabelle 2: Kaninchen Lymphdrüsen.

Präparat	Q_{O_2}	$\frac{N_2}{Q_{CO_2}}$	$\frac{O_2}{Q_{CO_2}}$	U	aerobe Glykolyse / Atmung
Ly 3	— 12,6	101,8	49,4	+ 76,6	4
Ly 4	— 85,7	76,5	—	— 94,9	—
L 5	— 34,0	157,5	79,5	+ 89,5	2,9
L 6	—	89,2	74,1	—	—
Ly 7	— 94,5	63,0	—	— 126,0	—
L 7	— 132,3	84,0	32,5	— 180,6	0,2
L 9	— 41,6	—	—	—	—
Ly 9	— 84,4	193,5	23,1	24,7	0,3
Ly 10	— 83,2	—	—	—	—
Ly 11	—	—	100,1	—	—
Ly 14	— 31,3	81,3	—	+ 18,7	—
Ly 18	— 69,3	102,0	59,8	— 36,6	0,8
Ly 27	— 79,4	44,8	—	— 81,2	—

Die Stoffwechselergebnisse sind geordnet nach dem Alter der Drüsenveränderungen. Die Präparate-Nummern geben die Tages an, die nach der Reizsetzung verstrichen sind. Mit Ly sind die durch Benzolreizung, mit L die durch Vaccine-Reizung erzeugten Lymphknoten bezeichnet.

Das Präparat L 14 allein zeigt ausgesprochene Hyperplasie des lymphatischen Apparates, während die übrigen Präparate lediglich entzündliche Veränderungen in wechselndem Maße aufweisen.

Ergebnisse:

Zunächst sollen die Untersuchungen der menschlichen Lymphdrüsen besprochen werden (s. Tabelle 1)). Es sind Phasen aus der Bewegung vitaler Vorgänge herausgegriffen, so wie sie der Zufall lieferte. Die Stoffwechselgrößen sind zunächst als Ausdruck der Stärke des physiologischen und pathophysiologischen Geschehens in dem jeweiligen Lymphknoten auf meistens unbekannte Reize hin anzusehen. Dem

wechselnden histologischen Bilde entspricht die Unterschiedlichkeit der Stoffwechselwerte. Darüber hinaus ist der histologisch nicht erfaßbare Zellcharakter für sonst nicht erklärliche Differenzen verantwortlich zu machen. Überschaut man die Tabelle auf der Suche nach einem annähernd einheitlichen Prinzip im Stoffwechsel lymphatischen Gewebes, einer seinem Charakter entsprechenden Stoffwechselqualität, so fällt auf, daß der Wert U fast durchweg einen positiven Wert besitzt, d. h. daß an den energieliefernden Stoffwechselvorgängen in den Lymphdrüsen die Glykolyse einen überwiegenden Anteil hat. Weiterhin zeigt sich, daß dementsprechend der Warburg-Quotient, soweit er sich errechnen ließ, stets größer als 1 ist, bisweilen sogar Werte erreicht, welche die sonst nur bei maligne wachsenden Tumoren gefundenen weit übertrifft. Nun ist es aber nicht etwa so, daß die Gewebsschnitte, die in ihrem Stoffwechsel einen hohen Gärungsüberschuß aufweisen, nun auch histologisch dementsprechend intensives Wachstum im Sinne einer Hyperplasie oder sonstige aktive Reaktionserscheinungen zeigen. Vielmehr geben Stoffwechselresultate und histologische Präparate die widersprechendsten Bilder. Auch Jackson weist auf die Mannigfaltigkeit der Ergebnisse hin: „die gefundenen Resultate variieren in so weitem Maße, daß nur wenige Verallgemeinerungen gemacht werden können". Diese Feststellung konnte durch die eigenen Untersuchungen voll und ganz bestätigt werden. Es scheinen also besonders im lymphatischen Gewebe, auch Faktoren einen beträchtlichen Einfluß auf den Stoffwechsel zu haben, die histologisch nicht erfaßbar sind. Man muß hier an individuelle Eigenarten und besonders auch an die jeweilige Allergielage denken.

Daß der Zeitfaktor nicht die Unterschiedlichkeit der Werte bedingt, zeigen die Ergebnisse des Tierversuches. Gewiß mag die Methodik mit ihren nicht zu umgehenden Fehlerquellen als Teilursache der Differenzen und Inkongruenzen gelten. Sie hat sich aber schon bei den mannigfachsten Untersuchungen bewährt und dabei Ergebnisse geliefert, die den Bedürfnissen des nach kausalen Zusammenhängenden Forschenden Genüge leisten.

Es müssen die Tierversuche mit den experimentell genau dosierten Reizen, mit der bestimmten Reaktionszeit, als Be-

stätigung der Untersuchungsergebnisse der menschlichen Lymphdrüsen aufgefaßt werden. Auch die Tierversuche haben bisher keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen Reizgröße, Art des Reizes, Reaktionszeit, histologischem Bild und Stoffwechselgröße ergeben. Das lymphatische Gewebe scheint demnach eine gewisse Sonderstellung in seinen Stoffwechselfunktionen einzunehmen. Welche Faktoren für diese unterschiedlichen Resultate maßgebend sind, läßt sich auf Grund der bisherigen Untersuchungen nicht sagen. Bei der besonderen funktionellen Aufgabe des lymphatischen Gewebes im Organismus muß gerade hier auch an die Zusammenhänge von protheolytischen und oxydativen Prozessen gedacht werden, die sich ja bekanntlich weitgehend gegenseitig beeinflussen können.

Zusammenfassung:

1. In Fortsetzung der Arbeiten v. Gazas über den Stoffwechsel bei der Wundheilung, der Regeneration und Transplantation wurden eingehende Untersuchungen über den Stoffwechsel des lymphatischen Gewebes angestellt.

2. Die Untersuchungen wurden mit Hilfe der Warburgschen Methode ausgeführt und beschäftigten sich mit der Feststellung der Atmungsgröße, der anaeroben und aeroben Glykolyse. Als Untersuchungsmaterial dienten menschliche Lymphdrüsen, so wie sie im täglichen Operationsbetrieb gewonnen werden (entzündliche Lymphdrüsen, metastatische Tumoren, Lymphogranulomatose und leukämisch veränderte Lymphknoten). Außerdem kamen tierische Lymphdrüsen zur Untersuchung, die durch Benzol- und Vaccinereize verändert waren. Im Tierversuch konnte Reizgröße und Reizzeit genau dosiert werden.

3. Die Untersuchungsergebnisse der menschlichen Lymphdrüsen zeigen in Übereinstimmung mit den Arbeiten von Jackson, Parker und Glover, daß beim lymphatischen Gewebe im Gegensatz zu den übrigen Gewebsarten des menschlichen Körpers einheitliche Stoffwechselrichtlinien sich nicht haben nachweisen lassen. Auch die tierischen Lymphdrüsen zeigen trotz festgelegter Reizgröße und Reizzeit derartig wechselnde Stoffwechselergebnisse, daß hier von

einem kurvenmäßigen Ablauf des Stoffwechselgeschehens nicht gesprochen werden kann. Auffallend und bemerkenswert ist der tumorartige Stoffwechsel des lymphatischen Gewebes, der sich im positiven U-Wert und dem hohen Wert des Warburg-Quotienten äußert.

Aus den vorliegenden Untersuchungen ergibt sich, daß das lymphatische Gewebe mit seinen besonderen funktionellen Aufgaben auch Stoffwechselgesetzen unterliegt, die sich von dem übrigen Gewebsstoffwechsel ausgesprochen unterscheiden. Welche chemischen, physikalisch-chemischen und immunbiologischen Bedingungen hierfür maßgebend sind, ist noch äußerst zweifelhaft. Sicher spielt die Koppelung von oxydativen und proteolytischen Vorgängen und eine Verschiebung der Red-Oxysysteme eine große Rolle.

Literaturnachweis.

v. Gaza, W.: Wundheilung, Transplantation, Regeneration und Parabiose bei höheren Tieren und beim Menschen. Hdb. d. Normalen und patholog. Physiologie, Berlin 1926, Verlag J. Springer.

v. Gaza, W., u. Gissel, H.: Über die Stoffwechselvorgänge bei der Wundheilung, bei der Regeneration einzelner Gewebe und in Transplantaten. 1. Mitteilung: Über den Wundstoffwechsel. Arch. klin. Chir. Bd. 170, 1932.

v. Gaza, W., Gissel, H., u. Gerlach, G.: Über den Stoffwechsel in Sehnenregeneraten. Arch. klin. Chir. Bd. 170, 1932.

Ehrich, Wilhelm: Studien über das lymphatische Gewebe mit besonderer Berücksichtigung der Lymphopoese und der Histogenese der Sekundärknötchen, ihres Schicksals und ihrer Bedeutung. (V. Mitteilung.) Beiträge z. patholog. Anatomie u. zur allgemeinen Pathologie, Band 86, 1931, Verlag: Gustav Fischer, Jena.

Jackson, Parker and Glover: Studies of Diseases of the lymphoid and myeloid tissues.
The chemical metabolisme of normäl and pathological lymph nodes.
The Journal of experimental Medicine 52 (557) 1930.

Neuhaus, Karl: Über den Stoffwechsel des Granulationsgewebes. Beiträge z. patholog. Anatomie u. z. allg. Pathologie, Bd. 83, 1929, Verlag: Gustav Fischer, Jena.

Warburg, Otto: Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin: Julius Springer, 1926.
Über die katalytischen Wirkungen der lebendigen Substanz. Berlin: Julius Springer, 1928.

Waldschmidt-Leitz, E., u. Schäffner, A., Bek, J., u. Blum, E.: Hopp-Seylers Z. 188, 17.

Waldschmidt-Leitz, E., u. Purr, A.: Hoppe-Seylers Z. 189 (1931).

Willstätter, R., u. Bamann, R.: Hoppe-Seylers Z. 180, 127 (1929).

Lebenslauf.

Ich wurde geboren am 19. Januar 1907 in Essen als Sohn des Kaufmanns Heinrich Groneberg.

In Essen besuchte ich zunächst die Elementar-, dann die Humboldt-Oberrealschule, an der ich Ostern 1926 die Reifeprüfung ablegte.

Ich wandte mich sodann dem Studium der Medizin zu und bezog zunächst für 1 Semester die Universität Gießen. 4 weitere vorklinische Semester studierte ich in Bonn, wo ich Sommersemester 1928 das Physikum bestand. Während des klinischen Studiums besuchte ich die Universitäten Wien, Freiburg i. Br., München und zuletzt Rostock. In Rostock bestand ich Ende Sommersemester 1931 das medizinische Staatsexamen.

Als Medizinalpraktikant war ich vom 1. Januar 1932 bis 1. Mai 1932 in der Med. Poliklinik Rostock, dann vom 1. Mai bis 31. Dezember 1932 in der Chirurg. Univ.-Klinik Rostock tätig. Seit dem 1. Januar 1933 bin ich Volontärassistent an der Chirurg. Univ.-Klinik Rostock.